

• 综述 •

光学功能成像技术在乳腺癌早期诊断中的应用

王欣 李越 赵颖 葛洁 张斌 宁连胜 曹旭晨

乳腺癌的发病率逐年上升,已经成为危害女性健康的第一大疾病,因而乳腺癌的早期发现和诊断对及时治疗和保证生活质量具有关键的意义。光学功能成像技术是乳腺肿瘤常用的检查手段之一,对肿瘤的良恶性能做出较准确的诊断^[1-2]。在过去的几十年中,光纤、光源、探测器、影像及计算机控制仪器的发展,对光学定量技术在临床诊断和治疗中的应用起到了史无前例的促进作用。在乳腺疾病的检测、诊断和监测上,无创伤光学技术是生物光学技术中发展最快的技术之一^[3],其特点是能够在没有离子辐射的前提下对病灶进行功能成像和分子水平成像。随着光学功能成像技术的不断成熟,它也会被用于乳腺疾病的早期检测、特异性诊断方法的建立、最佳治疗方案的确定、介入治疗的有效性监测等方面。在此,就最有前景的光学功能成像技术进行综述。

1 光学功能成像的基本原理

光学功能成像技术是利用组织对光的吸收、散射和发射不同而产生的对照图像。这些不同是由于组织内的载色团或外源造影剂而产生的。光学功能成像的基础是光在组织或细胞中历经一系列吸收、散射后,生物体内的吸收因子和散射因子会对光子的传输产生调制,出射光中携带着与吸收和散射相关的组织生化信息。其中吸收主要源于组织体内的生色团,散射则主要与细胞核有关。生色团又可分为内源性生色团(如氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、细胞色素氧化酶等)和外源性生色团(如荧光探针、染料等)^[4]。

光学功能成像是应用多种光学技术来探测组织对光的反射、散射及吸收,通过组织内基本光学性质的定量测量来反映组织的生物化学、形态学、组织结构等特征。对于某些特定的临床应用,光学方法较传统的 X 线、B 超、CT、MRI、PET 有许多的优越性。首先,光学方法无需使用电离辐射,就能提供新的成像机制,直接反映组织内的生理学信息;其次,光学方法可利用不同分辨率以实现从微米至全器官成像;它成本低,而且是不需要加造影剂,为组织提供了功能性成像^[5-8]。

2 光学功能成像的发展及在乳腺肿瘤诊断上的应用

几百年来,光学功能成像技术不论是在微观上还是在宏观上都成为帮助医师做临床诊断的重要工具^[6-7,9]。病理学家们用显微镜来检查手术切下后经过染色的组织,来给出癌症的诊断结果。临床医师主要根据观察到的颜色作为生理状态的指征,比如说,皮肤发黄与黄疸有关,皮肤发紫或发青与紫绀有关,红色与炎症有关。以上的例子中,无论是从

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30470667)

作者单位:300060 天津,天津医科大学附属肿瘤医院乳腺一科,国家教育部乳腺癌防治重点实验室

通信作者:曹旭晨, E-mail: xinwangse@126.com

组织呈现的外观还是染色后的组织切片和细胞学标本的微观镜检,都是根据人的肉眼对患者信息的定性判断。虽然这样的光学定性方法有其明确的重要性,但是因为这种方法只是光与生物组织多种作用中的一种,所以这种方法非常局限。因此,对于能够进一步定量的、具有高分辨率、低成本并可以实时探测体内组织生理信息的光学功能成像方法有着迫切的需要。

近年来,光学功能成像技术发展迅速,已用于大脑活动监测、乳腺癌早期诊断、浅表肿瘤检测等方面。近年来,随着人类基因组计划的完成和后基因组时代的到来,生物医学光学成像越来越受到关注。生物分子光学标记技术的发展,极大地拓展了组织光学功能成像技术在临床上的应用空间^[10]。

在乳腺肿瘤的诊断上,光学技术不仅可以对位于表浅组织的侵袭前疾病过程的成像,而且还能检测乳腺深部的肿瘤。然而,根据要探测组织具体的生理参数不同和可达到的分辨率的不同,该方法对表浅组织和深部组织的成像方法不同。对于表浅组织的光学成像技术所用的是可见光,比如用共焦反射显微镜和相干光波断层扫描,能够得到从 1 微米大小的亚细胞结构到 1×10^{-15} 微米细胞水平的分辨率。这些技术不需要传统的组织切片、染色等处理就得到比传统组织切片还多的信息,它能实时观察体内的细胞核的形态^[11]。而当光对深部组织成像时,是散射和漫散射的作用通过组织,为了减少光的吸收和散射对深部组织的影响,采用近红外波段来实现光对深部组织的成像,在近红外波段下,组织对光的散射和吸收相对弱,光波能够穿透组织内几厘米深进行成像^[6-8]。

Bigio 等^[12]学者对光子漫散射在乳腺诊断中的应用做了初步的研究。他们是用氙的脉冲弧形灯来收集 330~750 nm 的光谱数据。开始的研究是针对 31 位妇女,用人工神经网络分析方法,把恶性组织从良性组织中区别出来。其中敏感性为 69.0%,特异性为 89.0%。最近 Lee 等^[13]公布了他们进一步深入研究的结果,他们收集了 94 例乳腺组织光谱样本,用散射光谱学基本模型分析,从 88 例健康人中诊断出 87 例正常乳腺组织,从 16 例乳腺癌患者中诊断出 15 例乳腺癌,因而光谱学有很高的可靠性。

3 光学功能成像的最新技术及临床应用

3.1 超声光散射乳腺成像系统

超声光散射乳腺成像系统是一种多模式的可以进行早期乳腺癌普查、诊断及疗效检测的系统。它将光子散射断层成像(diffuse optical tomography, DOT)技术和超声成像技术集成一体,将光学功能性成像与传统的结构性成像系统进行了融合,利用超声波技术提供可疑区域的位置信息,在此基础上采集组织光学的信息,提供可疑区域的血氧饱和度、病变区域大小等参数,从而达到对病变的定位和定性诊断,有效地区分开良性和恶性肿瘤,达到对乳腺癌的早期检测。

3.1.1 超声光子散射技术的基本原理:光子散射断层成像(DOT)技术,是当今国际的新热点。DOT 技术利用组织对多波长光谱的漫散射效应完成对组织生理信息的三维成像,能够比较准确地对组织内生物化学信息进行定量反映。在近红外波段下,乳腺中的血红蛋白和脱氧血红蛋白是主要的吸收体,通过血红蛋白和脱氧血红蛋白的测量反映出组织内血管分布和氧合状态,能够给临床医师提供组织缺氧和新血管形成程度的指标,而这两个指标又是与肿瘤的恶性程度相关的。DOT 技术能够对光在组织内的吸收、散射及荧光

寿命做唯一的定量,因此它能够很容易地估计肿瘤的大小。此外,由于 DOT 技术能够测量组织内部功能性信息,这是其他影像方法所不具备的测量机制,所以 DOT 技术对乳腺癌的检测有着潜在作用^[7,14]。但是,DOT 技术是一个新兴技术,其检测的范围,探测深度和潜在的诊断功能还没有被完全建立。

超声成像一直是乳腺肿瘤的常用检查方法,多年来,对乳腺肿瘤良恶性的诊断提供了有价值的信息,其主要是根据肿瘤中血管生成的数量及血流速度的变化来判断肿瘤的性质。多年前国外学者的研究显示肿瘤分泌一种“肿瘤血管生成因子”的物质^[15-16],它使肿瘤部位形成丰富的血管网络,肿瘤新生血管数目多、结构异常、壁薄、缺少肌层、并易形成动静脉瘘。这些特点为超声用于乳腺癌的诊断提供了病理学基础。

超声光散射乳腺成像系统将 DOT 功能技术和超声成像技术集成一体,形成多模式的成像系统,从而达到对乳腺癌的早期诊断。

3.1.2 超声光散射乳腺成像系统的临床应用:超声光散射乳腺成像系统通过引入超声为光学系统提供位置上的引导,使医师能够通过直观的结构成像迅速发现异常区域,这样光学系统能够集中分析该区域,并给出功能性指标,对恶性肿瘤和良性肿瘤具有较强的分辨能力,为医师提供了更为直接的诊断依据。

应用超声光散射乳腺成像系统(diffuse optical tomography with ultrasound;optimus system)在本院进行一项临床研究,结果与超声和乳腺钼靶的诊断进行对比。160 例乳腺肿瘤患者,年龄 22~87 岁,术前行 B 超、钼靶和 Optimus 系统检查,所有病例均经病理证实。结果显示超声光散射乳腺成像系统诊断的漏诊率明显低于 B 超和钼靶($P<0.001$),其诊断准确率为 89.0%,比 B 超(78.0%)和钼靶(85.0%)均高,但差异无统计学意义。在此研究中超声光散射乳腺成像系统系统诊断的假阳性率为 30.0%。

2007 年在我国 20 个城市,利用超声光散射乳腺成像系统对 10 120 名妇女进行乳腺癌筛查和诊断,发现 65 例可疑病例,其中 50.0%的病例由病理证实为乳腺癌;超声光散射乳腺成像系统根据超声和光学参数给出病变的乳腺影像报告数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System,BI-RADS)分级,结果显示超声光散射乳腺成像系统的准确率为 85.0%^[17]。

在广西省玉林市的两周普查中,共检查 822 名妇女,发现乳腺肿块 1338 例^[18]。经手术证实者 37 例,其中超声光子诊断良性 14 例,恶性 23 例,病理诊断结果良性 17 例,恶性 20 例,诊断正确率为 91.9%(34/37),误诊 3 例,特异性为 82.4%(14/17)。

超声光散射乳腺成像系统作为一种世界领先技术,能够以高分辨率的超声图像对肿瘤定位,以多波段的光子扫描对肿块做功能性成像,得到组织光学信息,做定性分析,并可以对乳腺直径小于 0.5 cm 的小肿瘤进行早期诊断。另外,该系统还可以通过对病变区域内血红蛋白总量、氧含量等光学参数的检测为乳腺癌新辅助化疗患者提供疗效参考。为临床医师的诊断和治疗提供较为准确的科学依据。

3.2 CT 激光乳房摄影成像术(CTLM)

乳房 X 线成像术被认为是一种诊断妇女乳腺癌的主要手段,但是其误诊率仍然达到 10.0%~15.0%。在女性致密型乳房腺体中,乳房 X 线成像术有较低的准确率,只有 24.5%~37.0%,而这部分妇女占据了高危人群的 40.0%^[19]。而 CT 激光乳房摄影成像术(computed tomography laser mammography,CTLM)是乳腺癌成像的一种新方法,它利

用激光穿透乳腺组织,然后利用复杂的软件重建影像来帮助诊断乳腺是否出现癌变,它不会受到乳腺组织致密程度的影响,能够从中筛选出隐匿型的乳腺癌,从而提高敏感性。

3.2.1 CTLM 的基本原理:CTLM 对乳腺结构进行成像不同于 X 线及超声技术,CTLM 是对乳腺组织中的血流进行成像,以检测由于癌组织刺激而新生成的血管。有恶变倾向的肿瘤会发出一种化学信号刺激新生血管生成,为肿瘤组织提供更丰富的营养,从而促进瘤体的增长,而 CTLM 系统正是通过测量由血色素吸收的光线进行成像,这些数据能够同时反映正常的乳腺血管分布及新生的血管分布。由于新生血管生成的区域通常要大于肿瘤组织本身,因而 CTLM 能够检测到传统的 X 线术所不能检测到的肿瘤。

任何超过 2 mm 的肿瘤若能形成其自身的血管供应就可存活,基于这一认识,CTLM 扫描仪设计的基本原理是将成像激光束调节至与脱氧和氧合血红蛋白的吸收系数相匹配的频率,但是此时,水的吸收系数很小,故只可对乳房的血管系统包括任何一个可能显现的新的血管形成进行成像,在选定的波长中,水的吸收系数较低,激光束很容易通过组织厚实的乳房^[20]。

3.2.2 CTLM 的临床应用:除用激光器代替 X 线管外,CTLM 与常规的 X 线 CT 非常相似,这项技术是非侵入性的,患者不受辐射,其乳房也不需要压缩。Eid 等^[21]为研究 CTLM 作为追踪乳腺血管生成的工具在早期乳腺肿块检测中的作用,对 450 位乳腺癌高危患者进行检测。患者的症状是乳腺疼痛、乳头溢血及乳腺肿块,并且有乳腺癌家族史者,年龄分布在 18~65 岁。所有患者都常规接受超声、CTLM 和乳房 X 线成像术, MRI 只用于可疑恶性的患者,阳性病例将接受细针活检或切检以证实。结果表明 CTLM 在乳腺新生血管的早期检测中敏感性很高,在小于 1 cm 的肿块和不规则微小钙化中敏感性很高,在大于 1 cm 的恶性肿块中特异度是 100.0%。因而得出结论,CTLM 作为一种无侵袭性三维影像成像技术,在乳腺组织早期血管形成过程中有着非常好的作用。用 CTLM 作为辅助设备来修正乳房 X 射线成像 BI-RADS 定值的结果,可以明显提高乳腺疾病诊断的灵敏度和特异性^[22-23]。CTLM 只是作为诊断中的辅助设备,以提高诊断乳房 X 射线成像术的特异性和降低大量阴性病例的活组织检查,适宜于在临床上进行推广。目前还没有将 CTLM 用于普查。

4 结语

光学功能成像作为一个新兴的成像方法,是诊断乳腺良恶性病变的附加工具。科学研究表明,光学测量结果还受患者年龄、激素水平等因素的影响,这就意味着需要通过大量的临床试验来评价光学功能成像技术。目前,有关光学功能成像一些非常重要的研究还在进行中。我们相信,随着科学技术的发展,医学成像正朝着实时、动态、立体、功能等方向发展,为医师提供高分辨率的多维、多参数、多模式图像,准确、直观地显示解剖结构和病变组织的空间位置、大小、几何形状以及与周围组织结构的空间关系,使医师能更准确、更全面地了解机体的内部结构,帮助医师对病变组织及其它感兴趣的区域进行分析和制定客观、有效的治疗方案,为临床诊断提供可靠依据,提高医疗诊断水平。

【关键词】 光学功能成像;乳腺肿瘤;诊断

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

参考文献

- [1] Hawrysz D J, Sevick Muraca E M. Developments toward diagnostic breast cancer imaging using near-infrared optical measurements and fluorescent contrast agents. *Neoplasia*, 2000,2:388—417.
- [2] Leff D R, Warren O J, Enfield L C, *et al.* Diffuse optical imaging of the healthy and diseased breast: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*, 2008,108:9—22.
- [3] Frangioni J V. New technologies for human cancer imaging. *J Clin Oncol*, 2008,26:4012—4021.
- [4] 骆清铭, 曾绍群, 李鹏程, 等. 组织光学成像技术的研究进展. *中国医疗器械杂志*, 2006,30:157—162.
- [5] Shah N, Cerussi A, Ekar C. Noninvasive functional optical spectroscopy of human breast tissue. *Proc Natl Acad Sci*, 2001,98:4420—4425.
- [6] Cerussi A E, Jakubowski D, Shah N, *et al.* Spectroscopy enhances the information content of optical mammography. *J Biomed Opt*, 2002,7:60—71.
- [7] Ntziachristos V, Chance B. Probing physiology and molecular function using optical imaging: applications to breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2001,3:41—46.
- [8] Tromberg B J, Shah N, Lanning R, *et al.* Non-invasive in vivo characterization of breast tumors using photon migration spectroscopy. *Neoplasia*, 2000,2:26—40.
- [9] Grosenick D, Moesta K T, Wabnitz H, *et al.* Time-domain optical mammography: initial clinical results on detection and characterization of breast tumors. *Appl Opt*, 2003,42:3170—3186.
- [10] Ntziachristos V, Ripoll J, Wang L V, *et al.* Looking and listening to light: the evolution of whole-body photonic imaging. *Nat Biotechnol*, 2005,23:313—320.
- [11] Dunn A K, Smithpeter C, Welth A J, *et al.* Sources of contrast in confocal reflectance imaging. *Appl Optics*, 1996,35:3441—3446.
- [12] Bigio I J, Bown S G, Briggs G, *et al.* Diagnosis of breast cancer using elastic-scattering spectroscopy: preliminary clinical results. *J Biomed Opt*, 2000,5:221—228.
- [13] Lee A, Pickard C, Keshtar M. Elastic scattering spectroscopy for the diagnosis of breast cancer. *Br J Surg*, 2002,89:74.
- [14] Strangman G, Boas D A, Sutton J P. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 2002,52:679—693.
- [15] Feldman F. Angiography of cancer of the breast. *Cancer*, 1969,23:803—808.
- [16] Folkman J, Merler E, Abernathy C, *et al.* Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med*, 1971,133:275—288.
- [17] 荣雪余, 姜玉新. 超声在乳腺肿瘤诊断中的作用. *中华超声影像学杂志*, 2000,9:317—318.
- [18] 王维平, 王薇, 宛田宾, 等. OPTIMUS 多模式成像系统对乳腺肿瘤的普查和临床应用. *现代医学成像*, 2007,1:62—64.
- [19] Duffy S W, Jakes R W, Ng F C, *et al.* Interaction of dense breast patterns with other breast cancer risk factors in a case-control study. *Br J Cancer*, 2004,91:233—236.
- [20] Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res*, 1989,49:6449—6465.
- [21] Eid M E E, Hegab H M H, Schindler A E. Role of CTLM in early detection of vascular breast lesions. *Egyp J Radiol Nucl Med*, 2006,37:633—643.
- [22] Floery D, Helbich T H, Riedl C C, *et al.* Characterization of benign and malignant breast lesions with computed tomography laser mammography (CTLM): initial experience. *Invest Radiol*, 2005,40:328—335.
- [23] Poellinger A, Martin J C, Ponder S L, *et al.* Near-infrared laser computed tomography of the breast first clinical experience. *Acad Radiol*, 2008,15:1545—1553.

(收稿日期:2009-01-19)

(本文编辑:赵彬)

王欣,李越,赵颖,等. 光学功能成像技术在乳腺癌早期诊断中的应用[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009,3(4):429—433.